

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri Gresham-Alphonse MINET

Né le 25 juin 1897 à l'Ile Maurice (ancienne Ile de France)

LA SUBSTANCE DIURÉTIQUE DU REIN

L'Hormone Homo-organique rénale

Travail fait au Laboratoire du Professeur Ch. Richet

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. SEBILEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1927

270

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

052

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri Gresham-Alphonse MINET

Né le 25 juin 1897 à l'île Maurice (ancienne île de France)

LA SUBSTANCE DIURÉTIQUE DU REIN

L'Hormone Homo-organique rénale

Travail fait au Laboratoire du Professeur Ch. Richet

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. SEBILEAU, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1927

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.



Clinique médicale	N. . .
	BEZANÇON
	ACHARD.
	WIDAL.
	MARFAN.
	NOBECOURT.
	H. CLAUDE.
	JEANSELME.
	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	VAQUEZ.
	SEBILEAU.
	DUVAL.
	SERGENT.
	GILBERT.
	BRANCA.
Professeurs sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM

ABRAMI	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	{ Pathologie médicale.
CLERC	
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM.

HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	{ Pathologie chirurgicale
MOURE	
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SEZARY	Dermatologie et Syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (P.)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique

M.

RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	} Clinique chirurgicale.	LERI	{ Clinique médicale
AUVRAY		LOEPEL	
CHEVASSU		MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.	SC WARTZ	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet .	Clinique médicale infantile.	VILLARET	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

ALPHONSE MINET

PHARMACIEN-CHIMISTE DE LONDRES

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MON PERE

PHARMACIEN-CHIMISTE DE LONDRES

A MA SŒUR

INFIRMIÈRE DE LA CROIX-ROUGE FRANÇAISE, A. D. F.

A MES FRERES
ET CAMARADES D UNIVERSITE
E. MINET,
R. MINET, INGÉNIEUR E. I. A.

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE
LE DOCTEUR HENRI MINET

A MES ONCLES
A MES TANTES

A MES COUSINS ET CAMARADES D'UNIVERSITÉ

HENRI BEGUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

GEORGES PITOT
DE L'ÉCOLE DES BEAUX-ARTS

A LA MEMOIRE DE :
SIR THOMAS GRESHAM (1519
LORD MAYOR OF LONDON
ET SON PÈRE
SIR RICHARD GRESHAM
LORD MAYOR OF LONDON

«... Considering the miserable estate of the poore, aged, sick, low, and impotent peope, as well men and women, lying and going about begging in the common streets of the said City of London and the suburbs of the same, to the grait paine and sorrowe of the same poore, aged, sick and impotent people, and to the great infection, hurt, and annoyance of His Grace's loving subjects, which of necessity must daily goe and pass by the same poore, sick, low and impotent people, being infected with divers great and horrible sicknesses and diseases. »

(Fragment de la pétition de Sir Richard Gresham à Henry VIII qui accorda en conséquence par le Royal Charter de 1544 et 1547 ses privilèges.
— Arch. de St-Barthelomew medic. College).

A LA MEMOIRE DE MON COMPATRIOTE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BROWN-SEQUARD
PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. RICHET

Ce faible témoignage de vive gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en nous admettant dans son laboratoire.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. RICHET FILS.

Qui a accepté notre humble collaboration et nous a confié ce travail en nous prodiguant tous ses encouragements et ses affectueux conseils; qu'il me permette de lui exprimer ici mon respectueux dévouement et ma profonde reconnaissance pour son enseignement à la Clinique, à la Faculté et au Laboratoire, dont j'ai tiré le plus grand profit.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. SÉBILEAU

PROFESSEUR DE CLINIQUE O. R. L. A LA FACULTÉ

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL LARIBOSIÈRE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Dont l'enseignement clinique restera toujours pour nous inoubliable et qui a bien voulu nous donner une nouvelle marque d'intérêt en acceptant de présider cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le PROFESSEUR WIDAL.

M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE.

M. le DOCTEUR GUIMBELLOT.

M. le DOCTEUR SOULIGOUX.

M. le PROFESSEUR BEZANÇON.

M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ GARNIER.

M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. RICHET FILS

M. le DOCTEUR LEMAIRE.

M. le PROFESSEUR GUILLAIN.

M. le PROFESSEUR TERRIEN.

M. le PROFESSEUR LE LORIER.

M. le PROFESSEUR LEREBoulLET.

M. le DOCTEUR H. P. CHATELLIER.

M. le PROFESSEUR SEBILEAU.

A MES MAITRES

DEL'INSTITUT DE MEDECINE COLONIALE DE PARIS

M. le PROFESSEUR ROGER, DOYEN.

M. le PROFESSEUR BRUMPT.

M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ TANON.

A MM. LES DOCTEURS ET CHEFS DE CLINIQUE
DE LA FACULTÉ.

DUFOURMENTEL. BONNET. ROY. TRUFFERT.
WINTER.
CARREGA.
JACQUELIN. HARBURGER.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

JOSEPH RIVIERE

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PRESIDENT D'HONNEUR DE LA SOCIETE MEDICALE

DE L'ILE MAURICE

DOCTOR OF SCIENCES HONORIS CAUSA

LINCOLN MEMORIAL UNIVERSITY U. S. A.

OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR

LUCIEN DE CHAZAL

M. D. DE LONDRES.

V. BERARD, DE BOURGES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

AUX HUMBLÉS INFIRMIÈRES

DES HÔPITAUX DE PARIS

*A celles pour qui ce métier est dé-
vouement; à la mémoire de celles qui
en ont été les victimes.*

A MES CAMARADES D'UNIVERSITÉ

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

en collaboration avec le Professeur agrégé Ch. Richet fils.

1. L'Azoturie basale (*Comptes rendus de la Société de Biol.*, t. XCIII, 21 déc. 1925).
2. L'élimination d'urée chez les chiens n'ingérant pas de matières azotées. Ses rapports avec le poids et la surface du corps, ses variations individuelles (*Comptes rendus, Société Biol.*, 14 déc. 1925, t. XCIII).
3. Métabolisme azoté urinaire des chiens alimentés sans matières protéiques (*Comptes rendus Société de Biol.*, 14 déc. 1925, t. XCIII).
4. Azoturie basale du lapin (*Comptes rendus, Société de Biol.*, 20 mars 1926, t. XCIV).
5. Précipitation par le chlorure de sodium à saturation de la substance diurétique du liquide de perfusion rénale. Sa redissolution dans une solution alcaline (*Comptes rendus, Société de Biol.*, 21 février 1925 t. XCII, p. 468).

AVANT-PROPOS

Ceux qui veulent opposer le
laboratoire à la clinique et la
clinique au laboratoire n'ont rien
compris ni au laboratoire ni à
la clinique.

(Ch. Richet et Ch. Richet fils).

Nous avons eu, étant étudiant à cette Faculté, le grand honneur d'être admis par notre Maître M. le professeur Ch. Richet à travailler pendant environ deux années, comme préparateur bénévole, au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris.

Sous la direction plus particulière de M. le professeur agrégé Ch. Richet fils, qui a bien voulu accepter notre humble collaboration, nous avons étudié diverses questions de physiologie.

En terminant nos études à cette faculté, nous présentons cette thèse, *La substance diurétique contenue dans le rein; l'hormone-homo-organique rénale.*

Il n'est guère besoin de rappeler ici la liste des savants qui se sont succédés dans ce modeste laboratoire, et aussi les éclatantes découvertes qui en sont sorties.

Il serait superflu de rappeler ici les admirables travaux et découvertes de ce Maître de la physiologie M. le professeur Ch. Richet pendant sa longue carrière dans ce laboratoire.

Les étudiants de ma promotion, une des dernières, à entendre son cours de physiologie, garderont comme nous le souvenir inoubliable de ces magistrales leçons claires, simples, exposées en des phrases qui mordent sur la mémoire.

Tous nos futurs confrères les étudiants des générations à venir auront présent à la mémoire la liste de ses travaux mais ce qu'ils nous envieront c'est d'avoir entendu les leçons même de ce Maître.

Je désire offrir ici à M. le professeur Ch. Richet et à M. le professeur agrégé Ch. Richet fils, mes hommages les plus sincères et respectueux, ma gratitude pour avoir guidé mes premiers pas et pour l'accueil inoubliable qu'ils m'ont fait.

Je prie, M. le Doyen et tous les membres de cette faculté, mes Maîtres, de trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour le haut enseignement qu'ils m'ont donné.

Particulièrement j'adresse mes remerciements à mon Maître, le professeur P. Sebileau, qui a bien voulu présider notre thèse et pour nous avoir accueilli dans son service à l'hôpital Lariboisière. Venu pour un stage de quelques mois nous sommes restés plus de 2 années à suivre son haut enseignement clinique, dans ce cadre où les élèves de la faculté sont

instruits par un maître de la valeur de M. le professeur Sébilleau secondé par des chefs de clinique dévoués.

Nous adressons nos remerciements spéciaux à MM. les docteurs Chatellier et Winter pour nous avoir inculqué nos premiers éléments d'oto-rhino-laryngologie

A M. Cardot, chef du laboratoire de Physiologie, pour son accueil cordial.

En terminant, je ne manquerai pas de remercier le « Monde Médical » pour la documentation puisée dans le service des Fichiers, si gracieusement mis à notre disposition.

INTRODUCTION

Nous n'avons pas l'intention de tracer dans ce travail une étude complète de la sécrétion interne du rein, sujet qui a été, au moyen du suc rénal, le point de départ d'intéressantes études, surtout cliniques et expérimentales.

Nous voulons simplement exposer un fait nouveau de capitale importance dans l'étude de la sécrétion interne du rein, fait mis en lumière par les belles expériences de notre Maître, le Professeur agrégé Ch. Richet fils.

Nous avons essayé d'isoler cette substance, nos expériences ont été très démonstratives.

Il nous a paru intéressant d'envisager la nature biologique de cette substance et de préciser certains caractères chimiques.

Nous n'avons pu, malgré nos efforts, obtenir jusqu'ici cette substance à l'état de pureté.

Au début de ce travail sur une substance diurétique contenue dans le rein, manifestement le produit de la sécrétion interne du rein « chemical messenger » de Bayliss and Starling; substance agissant sur la sécré-

tion externe du même organe auquel M. Ch. Richet fils a donné le terme très juste d'hormone-homo-organique, il nous a semblé intéressant de résumer les principaux caractères de cette sécrétion externe : enfin d'exposer rapidement l'état actuel des expériences sur la sécrétion interne du rein en résumant brièvement les caractères expérimentaux des sucs rénaux et les résultats de l'opothérapie rénale, véritable expérience clinique.

Enfin de donner nos résultats.

HISTORIQUE

Le rein est l'organe excréteur type. Son rôle principal est l'élimination de l'urine.

La plupart des substances de l'organisme qu'il élimine sont contenues dans le sang. Ce rôle excréteur a été démontré pour l'urée, il y a plus de 100 ans par Prevost et Dumas (1823).

A côté de cette sécrétion externe du rein on a pensé qu'il existait une sécrétion interne.

Brown Sequard l'étudia en 1869; d'autres auteurs, soit en collaboration avec lui, soit après lui étudièrent cette sécrétion interne, au moyen de sucs rénaux divers; de ces études naquit l'opothérapie rénale à qui l'on doit de beaux succès, certes, mais aussi beaucoup d'échecs et d'accidents.

En 1924-1925, M. Ch. Richet fils montre *le pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale*; avec M. Gournay et nous-même il précise ses caractères biologiques et essaye de l'isoler : espérons que ces essais de laboratoire trouveront leur application féconde en clinique.

Si nous examinons donc étape par étape l'évolution de l'organothérapie rénale, nous voyons :

1° Des études de laboratoire sur les caractères des extraits rénaux.

2° Une application clinique : l'opothérapie rénale qui n'a pas donné tous les espoirs escomptés.

3° Le laboratoire reprend la question et l'oriente sur une voie nouvelle.

La question en est là, n'anticipons pas sur l'avenir qui lui est réservé.

Cette lente évolution n'est que le résultat de l'étroite collaboration de la clinique et du laboratoire.

Ainsi donc se trouve vérifiée une fois de plus cette phrase d'un de nos grands savants, le Professeur Ch. Richet :

« Ceux qui veulent opposer le laboratoire à la clinique et la clinique au laboratoire n'ont rien compris ni au laboratoire ni à la clinique. »

Ch. Richet et Ch. Richet fils,
Traité de Physiologie médico-chirurgicale.

LE REIN

Le rein est l'organe excréteur type. Il a pour principal rôle l'élimination de l'urine; la plupart des substances de l'organisme qu'il élimine est contenue dans le sang : urée, chlorure de sodium, etc... Il peut faire la synthèse de substances qu'on ne trouve pas dans le sang rénal, mais qu'on trouve dans l'urine : acide hippurique, et peut-être l'ammoniaque. A côté de cette sécrétion externe, il existe une sécrétion interne du rein en particulier, une substance ayant des propriétés diurétiques (hormone-homo-organique), manifestement produit de sécrétion interne dont nous avons essayé de préciser les caractères.

La sécrétion externe du rein.

Sécrétion urinaire. — L'élimination rénale peut se faire de plusieurs façons. On admet généralement aujourd'hui qu'elle se fait de trois façons différentes :

1° Par effraction.

2° Par diffusion.

3° Par sécrétion (sécrétion véritable et concentration).

Effraction. — On assiste à ce procédé quand il y a élimination du sang et de lymphes par le rein, procédé d'exception. Il y a alors rupture des capillaires.

Diffusion. — On a remarqué que certaines substances pouvaient diffuser au travers du rein; dans ce cas, la substance diffusée est à la même concentration dans le sang et dans l'urine : nous citerons comme exemple la diffusion du chloroforme par le rein.

Sécrétion. — L'excrétion de la plupart des substances normalement présentes dans l'urine se fait habituellement suivant ce procédé. On distingue deux modes de sécrétion :

1^o Concentration.

2^o Sécrétion véritable.

Concentration. — C'est le procédé utilisé par le rein, pour extraire du sang, les matériaux de l'urine. Il y a alors, pour un même volume, une plus grande quantité de substance dans l'urine, que dans le sang.

Sécrétion véritable. — Ici nous assistons à la naissance d'un produit nouveau absent du sang qui traverse le rein mais qui se trouve dans l'urine, c'est le cas de l'acide hippurique, de l'urobiline; le premier résulte de la combinaison de l'acide benzoïque et du glycocolle, combinaison qui se fait dans le rein.

Les facteurs essentiels de l'excrétion urinaire sont :

Le seuil (Ambard). — C'est Claude Bernard qui le premier entrevit l'existence du seuil pour le glucose.

Existe-t-il dans le rein une substance, une hormone qui réglerait ce seuil par sa présence, pour les divers corps?

Ce seuil étant à 0 pour l'urée, l'absence de cette substance où son hypo-sécrétion aurait comme conséquence, la rétention uréique pour l'urée :

1° *Substances avec seuil.* — Il existe un seuil pour certaines substances : sucre, chlorure de sodium contenues dans le sang « ces substances à seuil » doivent y rester jusqu'à un certain taux au-dessus duquel la glande rénale élimine l'excès par les urines. Ce seuil peut s'élever ou s'abaisser. On dit par exemple qu'il y a (pour le sucre) hyper ou hypoglycémie suivant que le seuil est augmenté ou diminué.

2° *Substances sans seuil.* — Par contre, d'autres substances, ammoniacque, acide urique et surtout l'urée, doivent être éliminés en totalité; si la quantité dans le sang s'élève : il y a rétention.

3° *Le débit.* — Est une notion importante à considérer dans la sécrétion urinaire. Le débit s'obtient en multipliant le volume par la concentration.

$$D = C. V.$$

4° *Concentration maxima.* — Enfin la concentration maxima est de la plus haute importance.

On sait que la concentration maxima est la plus haute concentration à laquelle une substance présente dans le sang peut être éliminée par l'urine, concentration maxima variable suivant le sujet.

Ambard a déterminé pour l'homme la C. M. de l'urée qui est de 55 grammes pour 1.000 exceptionnellement

plus; pour le chlorure de sodium, la C. M. est 15 %. La surface de parenchyme sécrétant n'intervient pas.

Il semblait donc que la quantité d'urée qui passe dans l'urine dans un délai donné est fonction de la quantité qui est dans le sang : poussant plus loin ses investigations sur l'élimination de l'urée Ambard a formulé les lois suivantes :

Lois d'Ambard et Constante.

1^{re} loi. — Lorsque le rein débite de l'urine à une concentration constante dans l'urine le débit uréique varie proportionnellement au carré de la concentration dans le sang.

$$K = \frac{Az}{\sqrt{D}}$$

2^e loi. — Lorsque avec une concentration constante d'urée du sang, le sujet débite l'urée à une concentration variable, le débit uréique est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

$$\text{On a } D \propto \frac{D \times \sqrt{C}}{\sqrt{25}}$$

On prend pour le C. M. d'urée dans l'urine la c. max. 25/100.

3^e loi. — Le débit varie en raison directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en raison

inverse de la racine carré de la concentration de l'urée dans l'urine :

$$K = \frac{Az}{\sqrt{D} \times \sqrt{\frac{C}{5}}} \quad \text{ou} \quad \frac{Az}{\sqrt{D} \times \frac{70}{P} \times \sqrt{\frac{C}{5}}}$$

70 = poids normal de l'homme.

k = 0.07.

K est identique pour les diverses substances (Achard).

La sécrétion de l'eau est mal connue.

Il est admis que c'est dans le glomerule que se fait l'élimination de l'eau et du chlorure de sodium. Ceci a été démontré par un certain nombre d'expériences.

Au niveau des tubes contournés se fait la sécrétion importante. Pour MM. Mayer Lamy et Rathery, le glomerule ne serait seulement qu'un organe pulsatile : la pression et le débit sanguin sont les facteurs importants de la sécrétion de l'eau.

Sécrétion interne du rein.

Brown Sequard entrevit le premier l'existence de la sécrétion interne du rein. Dans son cours à la Faculté en 1869, il l'étudia au moyen d'extraits rénaux, point de départ de l'opothérapie rénale.

Nous n'allons pas faire ici un exposé complet de cette sécrétion interne; nous rappellerons brièvement ce qui a été fait dans cette voie pour élucider la question; hâtons-nous de faire remarquer que cette question, malgré de belles expériences de laboratoire faites

avec les sucs rénaux et le sérum de veine rénale, malgré de belles observations cliniques, véritables expériences thérapeutiques hâtons-nous de dire que la question était, à notre point de vue, bien obscure, jusqu'à l'intéressante communication du Prof. agrégé Ch. Richet fils.

Ces expériences que nous allons exposer ici, et qui constituent le fait nouveau marquent un point décisif de la question de la sécrétion interne du rein; ces données plus précises du Laboratoire auront comme conséquences une organothérapie rénale absolument neuve et, espérons-le, féconde dans ses succès thérapeutiques : mais ceci est du domaine de l'avenir. N'anticipons point.

On peut résumer ainsi les faits qui se rapportent à la sécrétion interne du rein :

1° **Les anciennes expériences**, c'est-à-dire les premières expériences de Brown Sequard, de ses collaborateurs et les autres auteurs qui étudièrent la question après lui.

2° Plus récemment les **expériences de M. Roger avec les autolysates**.

3° **Les expériences cliniques**, (opothérapie rénale).

4° **Les nouvelles expériences** *Pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale (hormone-homo-organique rénale)*, résultats de lentes et patientes recherches mises au point après une longue période de tâtonnements faites au laboratoire de M. Richet fils, qui nous a fait le grand honneur d'accepter notre humble collaboration.

I. — Anciennes expériences de laboratoires

Brown Sequard le premier admet l'existence de la sécrétion interne du rein; il montre les effets de l'injection du suc rénal à un animal néphrectomisé; la survie est de un à deux jours, si on fait l'injection.

Pour obtenir l'insuffisance rénale expérimentale on peut faire soit une double néphrectomie (Exp. de Prévost et Dumas 1823), soit la ligature des uretères.

On sait que les animaux à qui on fait une double néphrectomie meurent avec des symptômes d'urémie beaucoup plus rapidement que ceux à qui on supprime l'excrétion urinaire par ligature des deux uretères. De même en clinique les accidents et la mort, par anurie calculuse surviennent après 7 à 8 jours; par contre dans l'urémie les accidents sont immédiats. Ainsi le parenchyme rénal a une action retardante sur l'apparition des symptômes d'intoxication par insuffisance rénale.

Quand on fait chez le chien une double néphrectomie la mort survient en 2 à 4 jours, plus rapidement, chez le lapin 48 heures. Ces animaux meurent avec les symptômes suivants ils présentent des phénomènes nerveux : somnolence, hébétude du Cheynes-Stokes, des phénomènes gastro-intestinaux, diarrhée, vomissements, puis des convulsions, le coma, et la mort.

La ligature des uretères produit les mêmes

symptômes. D'autre part, l'ablation d'un rein et la moitié de l'autre amène la mort; si on laisse les $\frac{2}{3}$ d'un rein la survie est possible (Carnot). M. Legueu pratiquant la ligature des veines rénales il constate que cette ligature provoque la mort très rapidement; on observe des hémorragies tubulaires mais les glomérules sont intacts.

M. Cohen néanmoins constate la survie après une ligature de 16 minutes, et Papin de 15 minutes.

Meyer par contre constate la mort après une ligature temporaire de 10 minutes.

Meyer montre que la respiration de Cheynes-Stokes est supprimé par l'injection de ce suc.

Le sang rénal aurait une action identique d'après Vitzou : cette propriété a été appliquée la première fois en clinique par M. Teissier.

Le rein pour Dubois contient une antitoxine qui cesserait d'être sécrétée ou serait insuffisante si les fonctions du rein viennent à être troublées : cette antitoxine aurait pour but de détruire les substances toxiques du sang lors de son passage dans le rein,

Mais ces extraits injectés sous la peau donneraient lieu à la formation d'une néphrotoxine dans le sang, substance antagoniste qui peut léser le rein. Cette néphrotoxine expliquerait l'échec ou l'aggravation thérapeutique de certaines néphrites.

D'après les recherches de Marc et Lewis sur l'organothérapie de cette glande ces auteurs arrivent à la conclusion que le suc rénal n'agit que s'il y a

persistance du parenchyme, c'est donc une propriété néphro-stimulante que possède ce suc (cette idée est confirmée par les échecs de la thérapeutique si le rein n'est plus perméable).

On a étudié l'action des sucs et extraits rénaux :

1° *Sur la pression artérielle :*

Le rein contiendrait une substance hypertensive.

Crosmaru a noté que cette élévation est réelle mais l'élévation est moindre qu'avec l'extrait des capsules surrénales. De plus, elle est plus lente à s'établir; par contre la durée de son action est beaucoup plus longue.

En clinique on a observé que la T. A. était modifiée dans les deux sens et favorablement soit qu'on ait affaire à une néphrite simple, soit qu'on ait affaire à une néphrite hypertensive (Parisot).

2° *Sur la diurèse, etc. :*

L'injection de ces extraits augmente d'après certains auteurs la diurèse : il y aurait aussi augmentation du chlorure de sodium éliminé et de l'urée.

M. Roger s'est attaché à mettre en évidence l'action des extraits rénaux autolysés comme il a fait pour les autres organes. Il se sert à cet effet soit d'un extrait autolysé, soit d'un extrait sulfurique préparé aseptiquement et neutralisé.

Le premier produit est hypotenseur et toxique : les systoles sont augmentées, puis la tension artérielle se relève.

Avec le deuxième produit, l'action est analogue à l'excitation du pneumogastrique.

II. — Expériences cliniques. — Opothérapie rénale.

On a employé en clinique le tissu rénal lui même qui semble doué de propriétés physiologiques particulières au sujet du métabolisme des diverses substances : pour cela on a fabriqué des extraits rénaux.

On a utilisé le sang efférent de la veine rénale. C'est M. Teissier de Lyon qui a eu le premier l'idée de faire cette application thérapeutique.

On a essayé le sérum antinéphrotoxique préparé par injection de néphrotoxine.

Ou encore pour provoquer la régénération du parenchyme rénal on s'est servi du rein ou du sérum d'animaux en état d'hyperplasie rénale.

Dans ce but on fait :

1^o *Des préparations de rein normal.* — On donne à ingérer de l'organe broyé : rein frais ou macération aqueuse (Dubois). Certains auteurs utilisent la poudre de rein ou des extraits divers : extrait peptique, extrait glycérimé.

2^o *Sérum de veines rénales.* — Le point de départ en est les expériences de Brown Sequard et de d'Arsonval (1893). La première application thérapeutique est due à Turbure (Bucarest) : M. Teissier (Lyon) l'utilisa dans les néphrites aiguës : cette méthode qui depuis s'est beaucoup généralisée est celle qui a donné les résultats les plus intéressants.

Dans ce but il se sert du sang de chèvre recueilli aseptiquement et après avoir posé une ligature sur la veine rénale pour empêcher le reflux du sang de la veine cave qui contient des substances toxiques, il utilise le sérum transudé 20 à 60 cc.

3°. *Sérum antinéphrotaxique.* — Ce sérum n'a pas donné des résultats probants.

4°. M. Carnot propose d'exciter la prolifération cellulaire rénale en utilisant les néphrotoxines du rein de fœtus ou reins d'animaux en état d'hyperplasie et encore du sérum d'animal en hyperplasie : mais les résultats acquis sont surtout d'ordre expérimental.

Résultats de l'opothérapie rénale.

Dans l'urémie. — La première observation est publiée par le professeur Dieulafoy : cas d'anurie et d'urémie. L'amélioration fut marquée. Le malade urina, mais il succomba. Bozzolo, dans des cas de néphrite hémorragique avec urémie, utilise de l'extrait de rein : il constate que la diurèse est augmentée. — L'observation de Capitan est intéressante. Il s'agit d'un malade, cardiaque autant qu'urémique, un gouteux présentant : asystolie, œdème, dysurie, délire, dyspnée, échec total des médicaments cardiaques. On fit alors des injections sous-cutanées d'extrait

glycériné qui provoquèrent surtout une diurèse laquelle semble avoir été le résultat thérapeutique principal.

Dans les néphrites aiguës : M. Teissier qui s'est attaché surtout à l'application thérapeutique du sérum de veine rénale dans les néphrites rapporte des cas d'un traitement heureux par cette méthode.

1° Un jeune homme était atteint d'anurie scarlatineuse grave qui semblait devoir se terminer par la mort. A la première injection on nota une grosse amélioration, les urines atteignent 3 litres en 24 heures.

2° Néphrite grave, grosse albuminurie, échec du traitement habituel. Dès la première injection, les urines atteignent 2 litres, l'urée passe de 16 à 32 grammes.

3° Chez un urémique goutteux à une phase grave, présentant une pleurésie, un cœur énorme, des hémorragies multiples, après quelques injections les urines arrivent au taux de 5 litres par jour; tous les phénomènes disparaissent. Le malade reprend son métier et refuse tout traitement.

Dans les néphrites aiguës scarlatineuses : les succès sont remarquables, mais il s'agit là de néphrites qui ne sont que passagères et où l'opothérapie n'est qu'un adjuvant. Néanmoins tous les auteurs ont remarqué que le premier résultat du traitement opothérapique a toujours été une augmentation considérable de la diurèse et qu'inversement toutes les fois qu'on suspendait le traitement on remarquait une diminution des urines.

Il semble que le rein devenait plus perméable sous l'action de l'opothérapie.

Obolenski rapporte 20 cas où le traitement se limite à une stimulation du rein, élimination aqueuse plus grande, mais en même temps augmentation de l'urée et des sels.

Dans les néphrites chroniques : les résultats sont moins bons.

M. Renaut insiste néanmoins sur le fait que le traitement provoque une débacle des chlorures et de l'eau.

En résumé, l'opothérapie rénale sous ses diverses formes a donné des succès variés, mais le point important est qu'il faut les réserver pour le cas où il n'y a pas de troubles de la perméabilité rénale¹. Car M. Cataigne et Rathery ont donné la preuve expérimentale de la toxicité de l'émulsion rénale et ont démontré que dans le rein il y avait des néphrotoxines mélangées aux substances excito-sécrétrices. Ceci expliquerait suivant la prédominance de l'une ou de l'autre (Gilbert et Castaigne sont arrivés à les isoler) les résultats favorables ou défavorables.

Les cas favorables sont ceux traités par le rein frais ou encore par le sérum (Teissier) mais dans tous les cas on a remarqué surtout l'augmentation persistante des urines.

1. La substance de perfusion rénale que nous avons isolée abaisse cette perméabilité.

III. — Les nouvelles expériences de laboratoire

LA SUBSTANCE DIURÉTIQUE DU REIN

l'Hormone homo-organique rénale (Ch. Richet fils)

a) *Le pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale.*

— La première sérieuse tentative pour isoler un tel produit de la sécrétion interne du rein, ne date que de 1924. Le professeur agrégé Ch. Richet fils, dans plusieurs notes à la Société de biologie, étudie le *liquide de perfusion rénale*, et met en évidence son *pouvoir diurétique*, ouvrant ainsi de nouveaux horizons à l'organothérapie rénale qui avait marqué un temps d'arrêt.

Avec M. Gournay et nous-même, il étudie les autres propriétés, et précise les caractères de ce produit. Nous avons essayé en collaboration avec lui, d'obtenir ce produit à l'état de pureté.

C'est cette série de très intéressantes expériences que nous allons exposer maintenant.

La première note de M. Richet fils est relative au *pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale*.

M. Ch. Richet fils s'est demandé si le liquide de perfusion du rein injecté à un chien ne provoquerait pas de polyurie ? Cet auteur a pu mettre en évidence, après de nombreux essais, le pouvoir diurétique de ce liquide.

b) *Préparation du liquide de perfusion rénale.* — Pour le préparer M. Richet utilise des reins de veau

âgé de 2 à 6 mois; reins procurés chez le boucher. Dans un certain nombre d'expériences, il s'est servi de reins de chiens il avait ainsi un liquide de perfusion rénale préparé avec des reins frais : en sacrifiant l'animal quelques instants avant la perfusion

Il nous fait circuler une solution à 9,5 ‰ de carbonate de soude, ultérieurement il s'est servi d'une solution de carbonate de soude *anhydre* 3,6 ‰; il fait circuler ce liquide dans l'artère veine et recueille ainsi environ 60 cc. par rein d'un liquide chargé de sang qui après l'ébullition et filtration contient une assez grande quantité de substances protéiques, une très faible quantité d'urée, et des traces de bases puriques.

c) *Technique de l'expérience.* — Le chien est anesthésié, soit au chloralose soit au somnifène, le chloralose ayant l'inconvénient d'être diurétique par lui-même, et par l'eau de dissolution; le somnifène diminuant notablement la diurèse. Pendant toute la durée de l'expérience, on maintient le chien à une température constante. Le chien est opéré en le traumatisant le moins possible. On fait une laparotomie médiane et sous-ombilicale, vers le bas et à droite, l'incision cutanée contourne la verge.

Les plans musculaires sous-jacents sont incisés sur la ligne médiane, le péritoine ouvert, l'intestin recliné. On cherche la vessie, on la récline en avant et en bas, on voit les deux uretères, on met deux canules dans les uretères pelviens, on referme la plaie.

Alors on mesure de dix minutes en dix minutes l'urine qui s'écoule; on attend que l'urèse soit devenue constante; à ce moment on injecte dans la veine saphène du chien, ainsi opéré, le produit de perfusion de rein, à dose variant de 0,5 cm³ à 1cc. par kilo¹.

On continue à mesurer l'urèse, de cinq en cinq minutes ou de dix en dix minutes, la quantité est comparée à l'urèse du début, c'est-à-dire à l'urèse avant l'injection du produit, que par définition nous faisons égale à 100.

On injectait alors aux chiens, en expérience, tantôt du liquide non chauffé, tantôt du liquide chauffé à 100° et débarrassé des matières albuminoïdes coagulées; ou encore du liquide stérilisé à 105° pendant une heure.

d) *Résultats.* — M. Richet obtenait des résultats qui ont paru supérieurs avec le liquide chauffé. Les résultats obtenus furent comparables, soit qu'il employât le liquide de perfusion rénale du chien ou du veau.

Le tableau suivant résume le procès-verbal d'un certain nombre d'expériences (voir page 43).

Il met à part 4 expériences :

1° Chez un chien dont l'anisurie avant toute injection empêche toute conclusion;

1. Toutes nos expériences ont été faites par injections intraveineuses, car l'injection sous-cutanée ne semble pas provoquer de diurèse.

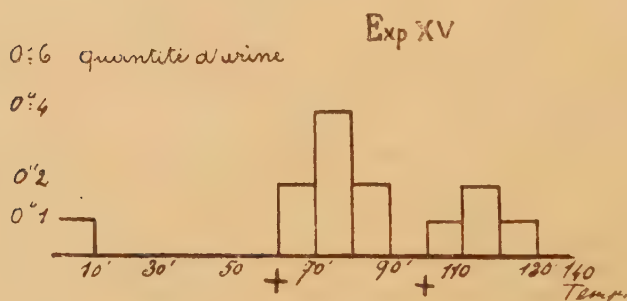
2° Chez un chien qui avait reçu 4 cc. par kgr. d'un mélange de perfusion rénale de veau et de chien, ce chien fit une diurèse de 850.

3° Chez un chien anurique (voir page 59).

4° Chez un chien qui fit une hémorragie intrapéritonéale.

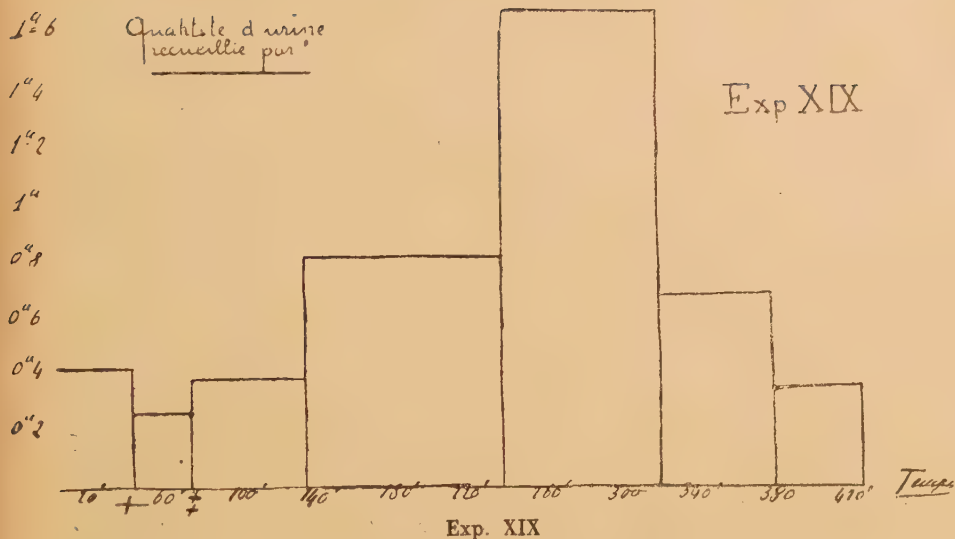
Nous reproduisons ici les graphiques d'un certain nombre d'expériences qui peuvent être prises comme type.

Expérience XV



Exp. XV.

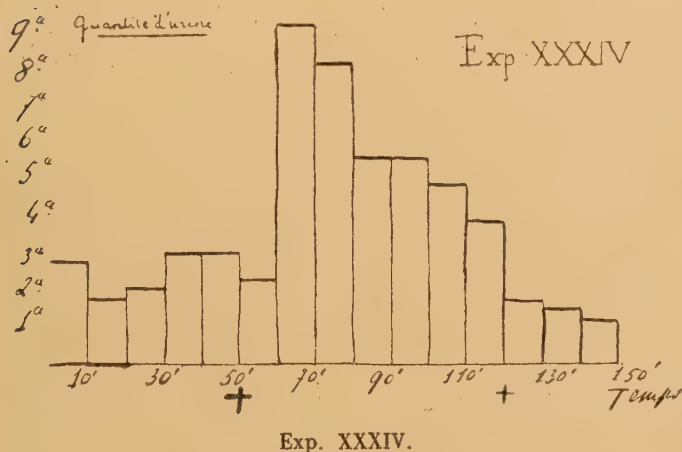
GRAPHIQUE 5. — Chien ♂, 12 kgr. Recueil des urines par les 2 uretères pelviens. En abscisses, les temps ; en ordonnées, les quantités d'urine recueillies par 10 minutes. A la 60^e minute, alors que l'anurie était absolue depuis 50 minutes. injection de 1 cc. par kgr. de liquide de perfusion rénale de Veau, non chauffé. Urèse immédiate, puis, de nouveau, anurie. Nouvelle injection à la 100^e minute, nouvelle urèse moins considérable que la première.



Chien ♂, 16 kgr. En abscisses, les temps; en ordonnées, les quantités d'urine recueillies.

A la 40^e minute (+) injection intraveineuse de 1 c.c. par kgr. d'une solution carbonatée à 1 p. 100. Pas de polyurie.

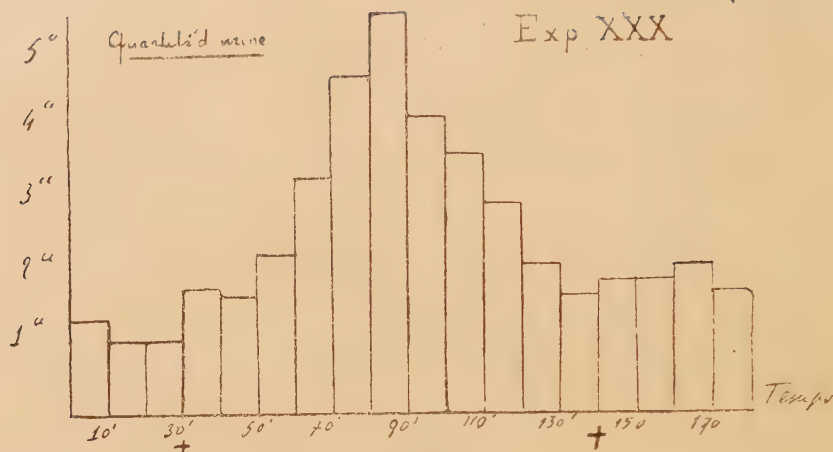
A la 70^e minute (+) injection intraveineuse de 1 c.c. par kgr. du liquide de perfusion rénale de Veau stérilisé à 105°. Polyurie considérable, mais très lente à s'établir.



Chien ♂, 9 kgr. Recueil des urines par les 2 uretères pelviens.

En abscisses, les temps; en ordonnées, la quantité d'urine obtenue chaque 10 minutes. A la 50^e minute, injection de 1 c.c. par kgr. de liquide de perfusion rénale non chauffé (rein de Chien tué quelques minutes avant la perfusion). Polyurie très nette.

A la 120^e minute, nouvelle injection. Pas de polyurie, comme il est de règle.



Exp. XXX.

Chien ♂, 7 kgr. En abscisses, les temps; en ordonnées, les quantités d'urine recueillies en 10 minutes.

A la 30^e minute, injection de : c.c. par kgr. de liquide de perfusion rénale de Veau stérilisé. Polyurie. A la 140^e minute, nouvelle injection : pas de polyurie.

Une inspection du tableau et des graphiques, nous montre les caractéristiques de la polyurie provoquée par l'injection du produit. En effet, on voit que cette diurèse est lente à s'établir (temps variable pour chaque expérience); le moment où la diurèse atteint son maximum et la durée de cette diurèse varient aussi avec chaque cas; mais on constate un fait constant, c'est l'allure générale de la courbe de chaque expérience. Il y a d'abord une phase d'oligurie, absente dans certains cas, puis une deuxième phase, où l'urèse augmente, atteint un maximum et enfin diminue. A ce moment une deuxième injection du produit ne provoque pas une

Le tableau suivant résume nos expériences

N° de l'expérience	Nature du liquide injecté	Maximum de la diurèse	Moment où apparaît la diurèse	Durée de la diurèse	Temps qui sépare le moment de l'injection de l'apparition du maximum
			minutes	minutes	minutes
64.	Liquide chauffé à l'ébullition (rein de veau)	1360	10	80	30 à 40
1.	<i>Idem.</i>	408	10	+ de 130	60 à 70
19.	Liquide stérilisé à 105° (rein de veau)	480	30	+ de 50.	70 à 90
12.	<i>Idem.</i>	710	90 env.	210 env.	200 env.
21.	Liquide non chauffé (rein de veau)	290	20	+ de 50	60 ou +
22.	Liquide stérilisé de veau	205	10	+ de 90	30
30.	<i>Idem.</i>	540	10	100	50
31 ¹ .	<i>Idem.</i>	pas de polyurie	au bout de 60 m.		
32 ¹ .	<i>Idem.</i>	olig. prog.	asphyxie	respir. artif.	
33.	<i>Idem.</i>	750	100 env.	+ de 80	130 env.
34.	Liquide non chauffé (rein de chien)	303	10	+ de 60	20
37.	<i>Idem.</i>	200	10	+ de 160	150
38.	Liquide chauffé (rein de chien)	522	30	+ de 170	180
39.	<i>Idem.</i>	1050	40	100	80
86.	Liquide chauffé et dialysé (veau)	337	10	+ de 120	120
87.	<i>Idem.</i>	polyurie	douteuse		
89.	<i>Idem.</i>	420	30	+ de 90	60

nouvelle diurèse ou parfois seulement une diurèse moins forte. Cette « tachysynéthie » a été relevée dans 4 expériences.

Dans une des expériences éliminées, il s'agissait

1. Dans ces deux expériences faites pour établir le mécanisme de la polyurie, nous avons placé un oncographe sur le rein gauche. Peut-être cela a-t-il troublé l'urèse. D'autre part, dans chacune des deux expériences les reins étaient transformés en véritable éponge urinaire.

d'un chien qui était anurique depuis 70 minutes; l'animal reçut 1 cc. du produit par kgr. ce qui fit apparaître une diurèse de 0,2 cc., 0,4 cc., 0,1 cc., puis l'anurie s'installe à nouveau; à la 110^e minute on fit une nouvelle injection, on constate alors une diurèse de 0,1 cc., 0,2 cc., 0,1 cc. puis de nouveau, anurie.

M. Richet fils se demande à quoi est due cette diurèse, il pense et on est forcé d'admettre avec lui, que le liquide de perfusion rénale a un pouvoir diurétique¹.

Ce pouvoir diurétique serait dû à une substance contenue dans le rein, à un produit de la sécrétion du rein, une hormone spéciale qu'il a très justement qualifiée d'hormone-homo-organique rénale.

e) *Discussion.* — On peut à priori objecter que cette diurèse est due à l'urée, à l'eau de la solution introduite ou à certaines bases puriques, qui ont une action diurétique (Camus et Gournay), ou encore à un produit banal entraîné par la perfusion, et existant dans d'autres organes. Ces objections ne tiennent pas, car le liquide de perfusion contient des traces indosables d'urée, des traces insignifiantes de bases puriques; cette diurèse n'est pas non plus provoquée par un produit banal car l'injection aux mêmes doses de perfusion splénique n'est suivie que d'une diurèse très fai-

1. Il est à remarquer : que cette polyurie quoique à peu près constante n'est jamais aussi intense que celle qu'on détermine par injection de chlorure de sodium, de glucose ou de bases puriques.

Qu'une deuxième injection du même produit ne détermine pas une nouvelle diurèse ou en détermine une moins forte, ce qui n'est pas le cas pour l'eau, le chlorure de sodium, le glucose, les bases puriques injectées.

ble mesurée par les chiffres de 195, 110, 130; voire nulle.

L'eau de la dissolution n'entre pas en cause car les animaux quand on leur injecte du sérum physiologique ou de l'eau carbonatée à doses comparables ont une diurèse immédiate et extrêmement faible.

De plus, il s'agit d'une substance stable à 105°.

Enfin il ne s'agit pas d'un autolysat de tissus.

Conclusion. — Cette première note du professeur agrégé Ch. Richet fils démontre un fait indiscutable, résultat de nombreuses expériences confirmatives, mises au point, après de longs tâtonnements, c'est-à-dire que le liquide de perfusion rénale est doué d'un pouvoir diurétique.

*Action du liquide de perfusion rénale sur l'élimination
de l'urée et le NaCl*

Une question se pose :

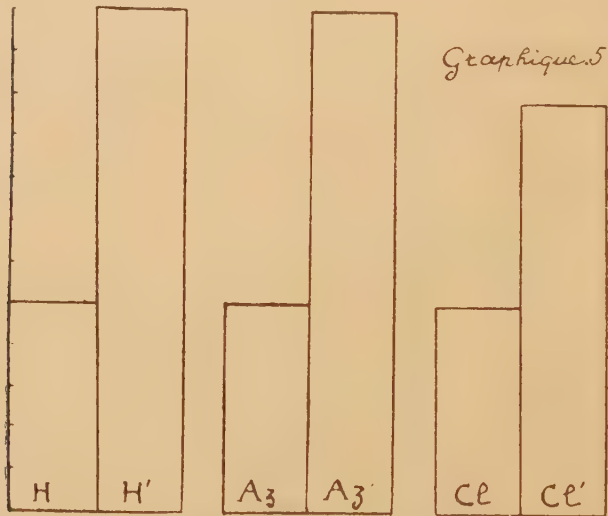
Le liquide de perfusion rénale agit-il seulement sur l'élimination de l'eau, quelle est son action sur l'élimination de l'urée et des chlorures, son mécanisme ?

M. Richet et Gournay s'efforcent de préciser ces points. En effet les expériences ont démontré que le liquide de perfusion rénale provoquait une diurèse qui n'est pas seulement aqueuse mais aussi, chlorurique et azoturique.

Jour de l'expérience	Eau	Urée	NaCl
16 avril	171	148	115
22 avril	227	132	
8 mai	282	141	282
14 mai	266	259	122
15 mai	285	274	242
20 mai	156	99	130
22 mai polyurie faible	380	211	279
22 mai polyurie forte	640	627	452
17 juin polyurie faible	159	176	
17 juin polyurie forte	200	186	
19 juin	226	553	
5 juillet	72	95	43
10 juillet	137	208	137
Soit une moyenne	240	239	197

Le tableau précédent et le graphique suivant nous résument les résultats.

La chlorurie, l'hydrurie et l'azoturie étant faites égales à 100 avant l'injection.



GRAPHIQUE 3. — Ce graphique représente l'hydrurie, l'azoturie et la chlorurie moyennes avant et après l'injection du liquide de perfusion rénale.

H, Az, Cl représentent l'urèse hydrique, azoturique et chlorurique avant l'injection, H', Az', Cl' — après.

Ces expériences concluantes nous montrent que l'action est non seulement hydrurique, mais aussi azoturique et chlorurique. Mais de ces 3 phénomènes, c'est l'hydrurie qui est la plus intense, ensuite suivant les cas, c'est tantôt la chlôrurie, tantôt l'azoturie.

g) *Son mécanisme.* — Une deuxième question se pose.

Comment agit ce produit?

Est-ce par une action directe sur la glande rénale elle-même? C'est la conclusion à laquelle arrivent MM. Richet et Gournay.

Ou bien est-ce par une action indirecte, soit en agissant sur la circulation, en créant une hypertension générale ou locale, soit par l'intermédiaire du système nerveux.

L'expérience a démontré qu'il n'y avait pas de modifications de la tension artérielle (parfois on a noté une légère hypotension au cours de l'injection).

Localement la modification vasculaire est nulle, le tracé oncographique n'est pas modifié. On constate seulement une légère diminution du volume du rein immédiatement après l'injection.

L'influence du système nerveux n'intervient pas. MM. Richet et Gournay ont pu en réalisant l'opération suivante le démontrer :

On fait une néphrectomie unilatérale à un chien; on dissèque le pédicule nerveux de l'autre rein et on l'alcoolise avec de l'alcool à 90°; quelques jours après

on injecte le produit. On obtient alors une diurèse aussi forte que sur un animal témoin. Ainsi donc ce produit n'agit ni à la faveur d'une modification circulatoire locale ou générale, ni par l'entremise du système nerveux, c'est donc bien un diurétique direct (comme la plupart des diurétiques), c'est-à-dire agissant sur la glande elle-même.

Le quotient de perméabilité rénale à l'urée. — Poursuant plus loin leurs investigations sur son mécanisme, ces auteurs confirment les résultats précédents en étudiant dans un certain nombre d'expériences ce qu'ils ont appelé le « *quotient de perméabilité rénale à l'urée*¹ ».

Ce rapport s'obtient en calculant le rapport :

$$\frac{\sqrt{D'} \quad \sqrt{C}}{\sqrt{D} \quad \sqrt{C'}}$$

D et C représentant le débit et le concentration.

Ce rapport se rapproche des constantes uréo-sécrétoires, variant toujours dans le même sens, c'est-à-dire vers un abaissement, traduisant une perméabilité rénale plus grande pour l'urée.

1. Quotient proposé par MM. Richet et Gournay pour mesurer l'action de chaque diurétique sur l'élimination des différentes substances et l'établissement de cette formule

$$\frac{K'}{K} \frac{\sqrt{D'} \quad \sqrt{C}}{\sqrt{D} \quad \sqrt{C'}}$$

ou dans les expériences faites rapidement au cours desquelles ne se modifie pas l'urée sanguine.

$$\frac{K'}{K} \frac{\sqrt{D'} \quad \sqrt{C'}}{\sqrt{D} \quad \sqrt{C}}$$

Dans les expériences faites avec le liquide de perfusion rénale on n'a pas fait intervenir le chiffre qui mesure l'urée du sérum, cela était inutile. Ces expériences ne duraient que quelques heures, et l'azoturie ne variant pas ou à peine. Cela a été vérifié dans 8 cas : on a constaté une différence de un centigramme d'urée sanguine en moyenne, quantité absolument négligeable.

Ce rapport :

$$\frac{K'}{K} \text{ ou } \frac{\sqrt{D'}}{\sqrt{D}} \cdot \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

mesure donc la perméabilité rénale à l'urée; c'est à ce quotient que M. Richet et Gournay ont donné le nom de *quotient de perméabilité rénale à l'urée*.

Dans 13 expériences, on a calculé la valeur de ce quotient, après injection du liquide de perfusion rénale.

Dans 12 cas, le quotient s'est montré inférieur à 1; c'est-à-dire le rein après injection du produit présentant une perméabilité plus grande à l'urée.

Il était intéressant de calculer ce même quotient pour les chlorures¹, mais ici il a été nécessaire de faire intervenir dans la formule le seuil.

1. Avec les substances qui ont un seuil on aurait :

$$\frac{K'}{K} \frac{\frac{\text{urée du sang} - \text{seuil}}{\sqrt{D'}}}{\frac{\text{urée du sang} - \text{seuil}}{\sqrt{D}}} \cdot \frac{\sqrt{C'}}{\sqrt{C}}$$

Cette formule permet d'établir des données précises pour juger de l'action qu'ont les diurétiques sur la glande rénale.

Ce rapport est le quotient de perméabilité rénale aux chlorures.

$$\frac{K'}{K} \cdot \frac{\frac{\text{urée du sang} - \text{seuil}}{V_D}}{\frac{\text{urée du sang} - \text{seuil}}{V_C}}$$

On a trouvé dans 7 expériences sur dix un quotient inférieur à 1, ce qui revient à un abaissement du seuil pour les chlorures.

On voit donc que la cellule rénale après l'injection du produit de perfusion rénale est devenue plus perméable, pour l'eau, l'urée, les chlorures.

i) *Isolement du produit.* — Le pouvoir diurétique de la solution établi, son action sur l'azoturie et la chlorurie prouvée; restait à isoler le produit actif.

Plusieurs méthodes s'offraient à nous. Nous avons d'abord tenté de l'isoler en nous servant d'alcool pour le précipiter.

1° **Par l'alcool.** — Cette méthode ne nous a donné que des résultats décevants; dix expériences furent tentées pour l'isoler au moyen de l'alcool. En opérant avec un filtrat alcoolique à 60, 70 et 95 %, parfois on obtenait des résultats positifs. A d'autres moments les résultats furent négatifs. En outre nous avons pu constater que dans les expériences positives, le pouvoir diurétique de la substance était fortement affaibli.

Il semble même que le contact prolongé de l'alcool avec la substance détruit ce pouvoir, ce que ne fait pas ou à peine un contact rapide.

En présence de résultats aussi inconstants, et étant donné que la substance est soluble dans une solution alcaline, on s'est demandé s'il n'était pas possible de l'isoler ou la purifier en la précipitant par un acide.

2° **Par les acides.** — Nous nous sommes servis d'un acide faible, l'acide acétique.

L'adjonction de quelques gouttes d'acide acétique au liquide donnait en effet un précipité. Ce précipité est repris par un peu de la solution alcaline et la dissolution injectée à une dizaine de chiens en expérience.

Nous obtenons les résultats suivants :

4 expériences positives.

1 expérience douteuse.

5 expériences négatives.

En présence de résultats aussi divergents nous avons pensé qu'il était nécessaire de précipiter la substance à une acidité déterminée.

Modifiant alors notre technique M. Richet fils détermine l'acidité de la solution par la méthode des p.H.

Comme dans les expériences précédentes, après précipitation de la substance par l'acide, on filtre et on reprend le filtrat par la solution alcaline.

Ce liquide est injecté aux animaux en expérience.

Le tableau suivant résume les expériences :

N° de l'expérience	Titre du Résultat p. H. (1)	Début de la diurèse	Temps qui sépare le moment de l'injection du maximum de la diurèse
94	8.2	200 ²	60' 160' ou plus
92	7.2	300	60' 100'
78	6.8	350	100' 150'
80	6.8	200	70' 310' ou plus
77	6.6	560	70' 140'
83	6.4	400	50' 150'
84	6.2	négatif	
91	6.2	négatif	

Si on examine le tableau de la page 53, on voit que la substance est précipitée à partir d'un pH.=8, 2 et au-dessus, c'est-à-dire quand la solution devient moins alcaline. Quand la solution devient plus acide, c'est à-dire avec un pH inférieur à 6 2, le pouvoir diurétique disparaît.

Son maximum d'action étant entre 8 2 et 7 2, le « point critique » est donc aux environs de 7 2, acidité voisine de la neutralité biologique.

Si on compare les résultats des expériences obtenues avec la substance précipitée par cette méthode et les résultats des expériences consignés dans le tableau (liquide de perfusion rénale simple), on voit que :

La diurèse est plus tardive à s'établir, qu'elle est moins intense quoique le liquide fut en général plus

1. Le chiffre qui mesure cette diurèse est le rapport suivant :

$$\frac{\text{urèse maxima après l'injection}}{\text{urèse moyenne avant l'injection}}$$

2. Il faut noter que dans cette expérience 94, la diurèse a été peu marquée. Or, dans l'expérience précédente, 93, faite en prenant la partie soluble au lieu de prendre la partie insoluble, dans la même solution de pH. 8,2, on avait également un pouvoir diurétique faible et de même ordre.

concentré. Cela peut tenir à un affaiblissement considérable du pouvoir diurétique de la substance au cours des longues manipulations pour le purifier par cette méthode. Nous avons même constaté qu'après deux ou trois purifications, le pouvoir diurétique devenait nul ou était très faible.

L'alcool et les acides ne permettent donc pas d'isoler cette substance.

3° *Purification par le NaCl.* — Nous avons alors essayé de le purifier par précipitation au moyen du chlorure de sodium; l'expérience a été très démonstrative.

On ajoute du chlorure de sodium au liquide de perfusion rénale, jusqu'à saturation de la solution. Il se fait un précipité assez abondant.

On reprend le précipité après filtration par l'eau alcalinisée (1/1000 de $\text{CO}_3 \text{Na}_2$), le précipité est redissous en presque totalité; nouvelle précipitation au moyen du NaCl, filtration et redissolution du précipité. Enfin on dialyse la solution pendant 24 heures.

Le tableau suivant résume nos expériences :

N° de l'expérience	Résultats	Début de diurèse	Temps qui sépare le moment de l'injection du maximum de la diurèse
Exp. 103	210	6'	40'
Exp. 104	510	7'	20'
Exp. 106	200	6'	10'
Exp. 107	310	15'	30'
Exp. 108	Pas de diurèse		—
Exp. 111	Voir graphique		—
Exp. 112	210	10'	70'
Exp. 114	500	30'	70'
Exp. 116	180 diur. douteuse	10'	20'
Exp. 117	210	40'	80'

La filtration, pour séparer le précipité, exigeait beaucoup de temps; et nos trois expériences du début furent négatives (expériences éliminées du tableau ci-dessus).

Cette filtration qui demandait au moins 24 heures pour être complète, nous forçait de laisser le produit au contact du chlorure de sodium pendant 2 ou 3 jours, quand nous faisons subir au produit 2 ou 3 purifications successives.

Cette condition défectueuse, le contact prolongé de la substance avec le NaCl , doit à notre avis expliquer l'absence de diurèse dans ces 3 expériences.

Fait analogue à celui observé, quand on essaie de purifier le produit avec l'acide acétique, comme agent de précipitation.

Pour les dix expériences consignées dans le tableau de la page 53 nous avons procédé d'une façon différente. Pour aller plus vite, on centrifugeait la solution après précipitation de la substance, par le chlorure de sodium, au lieu de le filtrer. Le culot était repris par la solution alcaline, et précipité à nouveau, enfin nouvelle centrifugation.

La solution ainsi traitée, était alors injectée aux animaux. Sur les dix expériences consignées dans le tableau ci-dessus, nous avons eu :

- 1 expérience négative.
- 1 expérience douteuse.
- 8 expériences positives.

On peut objecter que la diurèse est due au chlorure

de sodium, qui pouvait se trouver avec le culot de centrifugation quand on le reprenait par la solution alcaline. Cette objection semblerait à priori légitime, mais l'expérience est venue prouver que le NaCl n'était pas l'agent diurétique, car nous avons toujours dialysé la solution pendant 24 ou 48 heures, avant de l'injecter.

De plus, nous avons vérifié à plusieurs reprises en évaporant notre solution à 150° environ, que les sels qui pouvaient se trouver dans le résidu du produit n'avaient pas de pouvoir diurétique.

Cette contre-expérience a la valeur d'une véritable confirmation de nos expériences antérieures.

Elle nous montre : d'abord que l'urèse n'est pas due à l'eau injectée.

Qu'elle n'est pas due au NaCl.

Enfin, que notre substance est détruite par la chaleur à 150°.

Nous avons fait un certain nombre d'expériences pour vérifier si cette substance diurétique ainsi isolée était propre au tissu rénal.

La façon dont on obtenait cette substance diurétique incitait à la rechercher si elle existait dans la veine rénale.

C'eût été prouver d'une façon irréfutable qu'elle était un produit de la sécrétion interne du rein.

Malheureusement une expérience, (n° 50) faite avec M. Gautrelet a été complètement négative.

Expérience 50. — Un chien de 7 kilos a en 50 minutes une urèse de 5 cc. On lui injecte dans les veines 17 cc. de sang qui provient de la veine rénale d'un autre chien. Dans les 50 minutes qui suivent la diurèse n'est plus que de 4 cc. et va en diminuant. De même si on injecte le produit de broyage rénal on n'obtient aucune diurèse et au contraire de l'anurie.

Nous avons fait un certain nombre d'expériences pour vérifier si cette substance diurétique ainsi isolée était propre au tissu rénal; il en est bien ainsi car le produit de perfusion ou de broyage soit splénique soit pulmonaire, traité par le chlorure de sodium à saturation en procédant comme pour le liquide de perfusion rénale, injecté à des animaux, ne provoquait pas de polyurie.

Enfin au cours de ces expériences nous avons pu préciser plusieurs points :

a) Que cette substance n'est pas présente dans les urines du chien, au moment de la diurèse (précipitation par NaCl). Elle ne passe donc pas dans l'urine.

b) Que notre produit purifié par le chlorure de sodium supporte mal la stérilisation, alors que le liquide de perfusion non purifié n'était guère influencé.

En présence de NaCl et à 105°, le produit est en effet détruit : ni le coagulum ni la partie liquide ne sont diurétiques. Le contact prolongé du chlorure de sodium affaiblit son pouvoir diurétique : un contact prolongé avec l'acide acétique même très dilué le détruit.

Ces faits nous montrent la fragilité du produit : néanmoins nos expériences concluantes faites avec le chlorure de sodium nous ont permis de purifier le produit et d'en préciser certains caractères sans être arrivé à l'isoler.

Au cours de ces expériences nous avons pu constater d'autres propriétés du produit.

Tachysynéthie.

Dans 4 expériences on a injecté le même jour à un même animal et à diverses reprises du liquide de perfusion rénale; on n'obtenait pas une nouvelle diurèse à la 2^e injection, ou une très légère diurèse.

Enfin dans une expérience on fit une deuxième injection du produit 3 jours après la première: 2 cc. par kgr. pour la première injection, 4 cc pour la deuxième. Pas de diurèse (expériences 97 et 98), une fois; (expérience n^o 111). On n'a pas eu de tachysynéthie.

Pouvoir anti-anurique du liquide.

Au cours de trois expériences, des animaux qui avaient été opérés suivant notre technique habituelle firent de l'anurie, très probablement par suite d'un reflexe urétéro-rénal très intense.

Nous reproduisons le graphique de ces expériences, car elles nous paraissent de première importance.

1^o Expérience XV. — Dans la première expérience : il s'agit d'un chien de 12 kgr. anurique depuis 70 minutes (quoique correctement opéré) et qui n'avait donné que 2 gouttes d'urine au début de l'expérience. On lui injecte à la 70^e minute 1 cc. par kgr. de perfusion rénale; il a une urèse de 0,2 cc., 0,4 cc., 0,2 cc., par périodes de 10 minutes, puis de nouveau anurie. Alors une nouvelle injection de 1 cc. détermine une nouvelle urèse de 0,1 cc., 0,2 cc. et 0,1 cc. suivie de nouvelle anurie. (Voir le graphique à la page 40).

Chien de 12 kgr., recueil des urines par les deux uretères pelviens. En abscisses les temps; en ordonnées les quantités d'urine : l'anurie était absolue depuis 50 minutes injection de 1 cc. par kgr. de liquide de perfusion rénale de veau non chauffé.

Urèse immédiate puis de nouveau anurie. Nouvelle injection à la 100^e minute, nouvelle urèse, moins considérable que la première.

La seconde expérience était comparable.

2^o Expérience. — Il s'agissait d'un chien de 18 kgr. anurique depuis le début de l'opération c'est-à-dire depuis 90 minutes.

On lui injecte 1 cc. par kgr; vers la 10^e minute, une goutte s'écoule puis l'urèse devient dans les 10 minutes, suivantes : 0 cc. 8, puis 0 cc. 1, puis 0 cc. 1.

A 2 h. 45, anesthésie au somnifène 0,6 cc. par kgr.

Opération	2 h. 57	0
	05	0
	15	0
	25	0
	35	0
	45	0
	55	0
4 h.	05	0
	15	0
	25	0
	35	0 inject. de 1 cc.
	45	0,1 cc.
	55	0,8 cc.
	5.05	0,1 cc.
	5.15	0,1 cc.

3° Expérience III. — Au cours de la troisième expérience à trois reprises nous avons vaincu l'anurie en injectant dans les veines du liquide traité par le chlorure de sodium et dialysé.

Ce chien était porteur d'une malformation viscérale. il avait un rein unique. Anesthésié à 2 h. 30, opéré à 3 heures : jusqu'à 4 heures anurie absolue. On lui injecte 1 cc. par kgr. Vers la 5^e ou 6^e minute après l'injection, son anurie cesse. Il urine 0 cc. 3 puis l'anurie reprend de 4 h. 11 à 4 h. 22.

A ce moment, nouvelle injection identique; 6' après, la diurèse se rétablit 0 cc. 3, 0 cc. 1.

De 5 h. 45 à 5 h. 40, anurie.

Alors troisième injection, de 5 h. 40 à 5 h. 55, l'urèse reprend et de 10 en 10 minutes on a 2 cc. 4, 1 cc. 8, 0 cc. 7 et 0 cc. 3.



GRAPHIQUE 6. — Chien ♂, 10 kgr. anurique depuis le début de l'expérience. Aux +, injection dans la veine de 1 cc. par kgr. du produit obtenu en provoquant un précipité par le NaCl à saturation et en le redissolvant dans de l'eau carbonatée à 1 ‰, puis en le dialysant.

j) **Nature chimique de la substance.**— Nos expériences ont surtout eu pour but d'isoler le produit. Nous avons pu néanmoins préciser certains de ses caractères chimiques.

1° *Action de la chaleur, sa solubilité dans des solutions alcalines.*

La substance est thermostable et soluble dans les solutions alcalines à 105°, comme nous l'avons déjà vu.

2° *Adsorption.*

Quand on fait un précipité de phosphate de chaux dans la solution, par addition de phosphate de soude

et de chlorure de calcium, on supprime le pouvoir diurétique. Phénomène d'adsorption.

3° *Action de la dialyse*

Ce produit dialysé un jour ou deux et privé ainsi de sels garde son pouvoir diurétique.

C'est un produit indialysable.

4° *Solubilité dans les solvants ordinaires.*

La substance diurétique n'est soluble ni dans le chloroforme ni dans l'éther. Il ne s'agit donc pas d'un lipoïde. Même après épuisement par l'éther le pouvoir diurétique persiste.

5° *Action de l'alcool.*

L'action prolongée de l'alcool atténue ou supprime son pouvoir diurétique en le détruisant.

6° *Action des acides.*

Les acides le précipitent, l'acide acétique le détruit par contact prolongé ou en solution forte, sauf aux environs de la neutralité biologique, c'est-à-dire entre 7,2 et 8,2.

A 6,2 elle est détruite.

7° *Action du chlorure de sodium*

Elle est précipitable par le NaCl saturé.

On peut le redissoudre dans une solution alcaline et ainsi la rendre moins impure.

La substance obtenue ainsi, a conservé partiellement son pouvoir diurétique. Elle est très loin d'être pure.

8° *Nature biologique*

60 expériences ont été faites dans ce but. Il est probable que cette substance diurétique est soit une protéine (vraisemblablement une nucléo-albumine) soit accolée à une protéine.

CONCLUSION

Il existe dans le rein une substance **diurétique**,
azoturique et chlorurique.

L'hormone-homo-organique rénale.

Vu :

Le Doyen,

H. ROCER

Vu :

Le Président de la thèse,

SÉBILEAU

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- Richet fils (Ch.).** — Pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale. (*Arch. inter. de physiologie*, 15 mai 1925 t. XXIV, fasc. 3).
- Les hormones homo organiques. (*Presse médicale* n° 31, 17 avril 1926).
- Pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale. (*B. M. des C. R. Soc. Biol.*, 31 mai 1924, XCI, p. 2).
- Richet fils (Ch.) et Gournay.** — Action du liquide de perfusion rénale sur l'élimination de l'eau des chlorures et de l'urée, modifié de la perméabilité rénale. (*B. M. des C. R., Soc. Biol.*, 26 juillet 1924, XCI, p. 457).
- Richet fils (Ch.).** — Action des solutions acides sur le pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale. (*B. M. des C. R. Soc. Biol.*, 21 février 1925, t. XCII, p. 488.)
- Richet fils (Ch.) et Minet.** — Précipitation par le NaCl à saturation de la substance diurétique du liquide de perfusion rénale, sa redissolution dans une solution alcaline. (*B. M. des C. R., Soc. Biol.*, p. 488).
- Richet fils (Ch.).** — Les hormones homo-organiques. (*Presse Méd.*, n° 31, 17 av. 1926).

SECRETION INTERNE DU REIN

- Richard et Roesch.** — Sécrétion interne du rein. (*Revue franç. d'endocrinol.*, 1924, p. 423).
- Petrowsky.** — Action des produits sécrétés par le rein sur le cœur et les vaisseaux. (*Arch. für d. Ges. Physiol.*, 1925, p. 294).

- Giuseppe Azello et Corlo Parecandolo.** — *Lo sperimentale*, 1895, t. XLIX, p. 540).
- Zigerstedt rom p. Bergmann.** — Sécrétion int. du rein. (*Arch. de physiologie*, 1898, p. 223).
- Lewandowsky.** — Sécrétion int. du rein. (*Zeitsch. f. klin. Méd.*, 1899, t. XXXVII).
- Oliver.** — Sécrétion int. du rein. (*Journ. of physiology*, 1897, t. XXI).
- Teissier et Frenkel.** — Injections sous-cutanées d'extrait rénal. (*Arch. de physiol.*, 1898, p. 108).
- Brown Sequard et d'Arsonval.** — Sécrétion int. du rein. (*Arch. de physiologie*, 1893, t. CCII).
- Brown Sequard.** — Sécrétion int. du rein. (*C. R. Soc. de biol.*, juin 1889, p. 421).
- Ditzon.** — Aoctrina secreti unilar interni. (*Bucaresti*, 1895).
- Brown Sequard et d'Arsonval.** — Sécrétion int. du rein. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1892, t. CXV, p. 1399).
- Meyer.** — Sécrétion int. du rein. (*Arch. de physiologie*, 1893, p. 765).
- Sécrétion int. du rein (*Archiv. de physiol.*, 1894, p. 181).
- Le Guélinel de Lignerolles.** — Injections de sérum de la veine rénale dans le traitement de l'urémie. (*Th. Lyon*, 1898).
- Bernard (Cl.).** — Sécrétion int. du rein (*Leçons de physiologie expérimentale*, t. I, p. 96).
- Vitzou.** — Sécrétion interne du rein. (*Bibliothèque internationale de l'alliance scientifique universelle*, fasc. I, t. II, p. 108).
- Albarran et Bernard (L.).** — Cytotoxines rénales. (*Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1903, p. 15).
- Vitzou.** — Sécrétion interne des reins. (*Journal de physiologie et pathol. générale*, 1901, p. 901).
- Bernard (L.).** — Les fonctions du rein. (*Th. Paris*, 1900).
- Chatin et Guinard.** — Sécrétion int. du rein. (*Arch. de Méd. expériment. et d'anatomie pathol.*, 1900, t. XII, p. 137).
- Brown.** — Endocrines kidney. (*Proc. roy. Soc. Méd. (Sect. Urol.)*, 1923, déc. 11).
- Jarrell.** — Considération et Kidney function. (*Journal of Medical associat. of Georgida*, august, 1923, p. 323).
- Bradforf.** — Extirpation partielle des reins. (*Proceedings of the physiological Soc.* n° 3, mars 1891).

- Spineanu.** — Sécrétion int. du rein. (*Th. Bucarest*, 1899).
- Carlos et Michel.** — *Réun. biol.*, Bordeaux, 1905.
- Arquembourg.** — Thèse. Lille, 1908.
- Lignerolles.** — Thèse de Lyon, 1898.
- Richet (Ch.).** — *Dict. de physiologie*, Paris.
- Richet (Ch.) et Richet fils (Ch.).** — *Traité de physio-medico-chirurgie*, Paris.
- Morat et Doyon.** — *Traité de physiologie*.
- Gley.** — *Traité élém. de physiologie*.
— 4 leçons sur la séc. interne. (Baillière).
- Enriquez Laffitte Berge.** — *Traité de médecine*. (Doin).
- Gilbert et Carnot.** — *Nouveau traité de médecine*. (Baillièr).
- Sergent Ribadeau-Dumas.** — *Traité de pathologie médic.* (Maloine).
- Bouchard.** — *Traité de médecine générale*.
- Roger et Gaenier.** — *Cours de pathot expériment. fait à la Faculté de Paris*.
- Schaeffer (Sir Edward).** — Les glandes séc. interne. (Doin édit., Paris, 1920).
- Gleys (Eugène).** — Leçons sur les sécrétions internes. (Baillière, Paris, 1920).
- Gabriel (Mlle Julia).** — La sécrétion rénale et l'action physiologique de certains diurétiques sur le rein isolé. (*Inst. solvay, Travaux labor. Physiologie*, 1914-1920, t. XII, fasc. 2).
- Petit (A.).** — Séc. du NaCl sur le suc rénal. (*Presse médic.*, 1913, p. 885).
- Piticaïrn.** — Action de la sécrétion sur le rein. (*P. M., Réunion B.* 10, Bucarest, 3 mai 1906).
- Minvielle (Rémond).** — Urémie et séc. interne. (*Pres. Méd.*, 1917).
- Ambard.** — Les éliminations rénales. (*Presse Médic.*, 217, 1918).
- Carnot-Ratheny-Girard.** — Etudes des diurétiques. (*Soc. Biol.* 32 juillet, 12 mars, 24 juin).
- Roger.** — Action du NaCl sur le suc rénal. (*Presse Méd.*, 1913, p. 885).
— Phys. Pathologie expériment. (*Pres. Méd.*, 1915, p. 185).
— Immunisation rapide par petites doses de nucléonate de soude contre action hypotensive des doses faites de ces substances. (*Hc. SS.*, 25 av. 19).

- Action des extraits d'organes et autolysats. (Cours Roger Presse Méd., 21 nov. 1918).
 - Accoutumance rapide de l'économie et action de quelques poisons, notamment l'action toxique des excréments organiques. (Pres. Méd., 6 sept.).
 - Les éliminations rénales. (Soc. Biol., 6 juin 1919 et Pres Méd., p. 335, 1919).
 - Action des extraits de rein sur le pneumo. (Soc. Biol. 22 oct. 1921; Cours pathol. expér., Press. Méd., 1901 1921).
 - Action des extraits organes sur T. A. (Voir rein).
- Carnot.** — Opothérapie, in Gilbert et Carnot. (*Bibliothèque de thérapeutique*).

OPOTHÉRAPIE RENALE

- Andréoli (L.).** — Tentativo di organoterapia renale (*Gazz. deg. ospedali*, Milano, 1898, XIX p. 1261-1263.)
- Anonson (E.-A.).** — Studies on an extrait of the Kidney. (*Journ. of med. research*, Boston, 1909-1910, XXI, p. 313-318.)
- Archambault (L.).** — L'opothérapie rénale. (*Journ. de médéc. de Paris*, 1902, 3^e série, XIV, p. 150-152.)
- Arquembourg (L.).** — A propos de l'opothérapie rénale. (*Echo médical du Nord*, Lille, 1905, IX, p. 325-332.)
- Arquembourg (L. E. C.).** — Etude expérimentale de l'influence de l'opothérapie rénale en ingestion sur le rein et les éliminations rénales chez l'homme et chez le chien atteints de néphrites. (*Thèse de Lille*, 1906, 1907. In-8, n° 30, 127 p.)
- Arquembourg et Dehon.** — Effet de l'ingestion de macération de rein de porcs sur le rein et l'élimination rénale de l'homme et de l'animal sain. (*Echo médical du Nord*, Lille, 1907, XI, p. 54.)
- Arullani (P.-F.).** — Azione e valore terapeutico della macerazione renale. (*Riforma medica*, 6 Palermo, 1905, p. 852-856.)
- Azéma et Serr.** — Essais d'opothérapie rénale (méthode de Renaut). (*Arch. méd. de Toulouse*, 1907, XIV, p. 289-326.),

- Benemati (U.).**— Il succo renale e la tossicità dell'urina. (*Arch. internaz. di medic. e chir.*, Napoli, 1897, XIII, p. 307-316.)
- Blanc (J.).**— La fonction antitoxique du rein et l'opothérapie rénale. Revue critique générale. (*Thèse de Montpellier* 1905-1906, in-8, n° 79, 190 p.)
- Blumenfeld (Mlle S.).** — De l'opothérapie surrénale et hypophysaire dans certains cas de myasthénie grave. (*Thèse de Paris*, 1913-1914, n° 270. In-8, 88 p.)
- Busscher (L. de).** — A propos d'opothérapie rénale. (*Belgique médicale*, Gand-Haarlem, 1904, XI, p. 39-41.)
- Castaigne (J.) et Rathery (F.).** — Toxicité de la substance rénale et néphrotoxines. (*Presse médicale*, Paris, 1902, II, p. 771-775.)
- Choupin.** — Opothérapie rénale méthode de Renaut-Dubois, Ingestion de macération de rognons crus de porc, résultats cliniques. (*Revue de médecine*, Paris, 1905, XXV, 64-130.)
- Concetti (L.)** — L'organoterapia nelle nefriti dell'infanzia. (*Bull. d. reale Accademia med. di Roma*, XXIV, 1898-1899, p. 249-264.)
- Dunham (E.-K.).** — Further observations upon the phosphorized fats in extract of the Kidney. (*Amer. Medicine*, Philadelphie, 1905, IX, p. 745.)
- Der Lecithingehalt von Fettextraktion der Niere. (*Berliner klin. Wochenschrift* 9104, XLI, p. 750, 752. Trad. in *Science*. New-York, 1904, n° sér. XIX, p. 79.)
- Eloy.** — Medicación renal. (*Cienca med.*, Madrid, 1898, V, p. 26-28.)
- Fiori (P.).** — Azione delle iniezioni di sangue venoso emulgente e emulsione di parenchima renale. (*Gazz. deg. ospedali*, Milano, 1904, XXV, p. 2019.)
- Forlanini (C.).** — Note di terapia col rene succentoriato. (*Lavori del Congresso di med. interna*, Roma, 1898, IX, 1899, p. 77-86.)
- Formanek (E.) et Eiselt (R.).** — Ueber die therapeutische Wirkung des Nierenextraktes bei chronischer Nephritis. (*Arch. intern. de pharmacodynamie*, Bruxelles, 1907, XVII, p. 231-248.)

- Garnier (M.) et Bory (L.).** — Toxicité des extraits de foie et de rein normaux et autolysées. (*C. R. Société de biologie*, Paris 1913, LXXIV, p. 344-346.)
- Ingegnatti (G.).** — Contributo alla opoterapia renale col metodo del Renault. (*Giorn. internaz. d. sci. mediche*, Napoli, 1905, n. sér. XXVII, p. 555-557.)
- Jacquet (L.).** — Des effets de l'extrait de rein-néphrine — dans le traitement de l'insuffisance rénale. (*Thèse de Lyon*, 1897. In-8.)
- Long (H.).** — Opothérapie rénale. (*Thèse de Montpellier*, 1904-1905. In-8, n° 68, 123 p.)
- Mascaro Ferre et Farriols Anglada.** — Opoterapia renal en la albuminuria gravídica. (*Yaceta medica catalana*, Barcelona, 1902, XXV, 673-6à6.)
- Michel (M. E. T. J.).** — Contribution à l'étude de l'opothérapie rénale. (*Thèse de Bordeaux*, 1904-1905. In-8, n° 64, 67 p.)
- Mori (A.).** — Sull' uso terapeutico del succo renale per iniezione. (*Clinica moderna*, Pise, 1897, III, p. 385-387.)
- Neilson (C.-H.) et Terry (O. P.).** — The effect of hypnotics and antipyretics on the rate of catalysis of hydrogen dioxide by Kidney extract. (*Amer. Journ. of physiol.*, Boston, 1905, XIV, p. 248-251.)
- Onesti (C.).** — Azione fisiologica e terapeutica dell' estratto renale negli animali stiroidati. (*Archivio di farmacol. sperim.* Roma, 1915, XIV, p. 28-49.)
- Pearce (R.-M.).** — An experimental study of the influence of Kidney extracts and of the serum of animals with renal lesions upon the blood pressure: (*Proceedings of the Society of experim. biology and med.*, New-York, 1908-1909, VI, 96.)
- The influence of Kidney extracts on the blood-pressure supplementary note. (*Arch. of intern. medic.*, 1912, IX, p. 362-364.)
- Pi y Suner (A.).** — L'opothérapie rénale; des effets des extraits de reins sur la dépuration urinaire. (*Revue de thérap. méd chirug.*, Paris, 1905, t. 72 p.)
- Osservazioni intorno alle iniezioni ipodermiche ed intra muscolari di adrenalina. (*Annali di ostetricia*, Milano, 1905, II, 329-335.)
- La antitoxia renal. (*Yaceta medica catalana*, Barcelona, 1907, XXX, p. 5, 43, 84, 123, 163, 206, 248, 285.)

- Pieri (A.).** — La tossicità dell' estratto di rene sano e di rene ammalato. (*Clinica moderna*, Pisa 1904, X, p. 241-252.)
- Raffaële (C.-A.).** — L'organoterapia renale (*Rassegna di clin. therap.*, Roma, 1918, XVII, p. 65-70.)
- Renaut (J.).** — Sur le mode d'administration de la macération du rein. (*C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1904, LVI, 91.)
- Schmid (J.).** — Ueber die blutdruck Steigernde Substanz der niere. (*Mediz. Klinik*, Berlin, 1906, II, p. 976.)
- Shiporovitch (M.-V.).** — Extraits animaux de reins comme moyens thérapeutiques en diverses affections des reins. (*Soobsh. i protok. S. Pétersb. med. Obshet.* 1895, 1896, XIII, p. 327.)
- Simeoni (V.).** — Le iniezioni di estratto renale in terapia. (*Gazz. internaz. di medicina*, Napoli, 905, VIII, p. 2.)
- Resoconto degli esperimenti eseguiti colle iniezioni di estratto renale. (*Gazz. internaz. di med.*, Napoli, 1906, IX, 322-325.)
- Tarruella (J.).** — Sur l'opothérapie rénale. (*Congrès internat. de médecine C. R.*, Paris. 1900, sect. de pathol. int. p. 499-502.)
- Nueva contribucion al estudio de la opoterapia renal. (*Revista de ciencias med.*, Barcelona, 1902, XXVIII, p. 360-368.)
- Teissier (J.) et Frenkel (H.).** — Effets physiologiques des injections sous-cutanées d'extrait rénal, méthode de Brown Sequard. (*Archives de physiol. norm. et pathol.*, Paris, 1897, 5^e série X., p. 108-123.)
- Uspenski (D.).** — Pochechnaya organoterapiya-Opothérapie rénale. (*Vratchn. Gaz.*, St-Petersburg, 1906, XIII, p. 725-734.)
- Tessier et Thévenot.** — Le sérum de veine rénale. (*Soc. de Biol.*, 14 mai 1910, p. 815).
- Kosarnoff.** — Action du sérum néphrotoxique sur l'œuf. (*Rousski Vratch* 19, juillet 1908).
- Vialard.** — Opothérapie et imperméabilité rénale. (*Bull. Jeu. de therap.*, 1908, p. 926.)
- Néphrite chronique guérie par l'opothérapie. (*Bull. Jeu. de therap.*, 1908, p. 737.)

- Bieny.** — Recherches sur les néphrotoxines. (*Soc. de Biol.* 1903, p. 676).
- Bieny Petit et Schaeffer.** — Néphro et hépatotoxines. (*Soc. de Biol.*, 1907, p. 696).
- Néphrotoxines. (*Soc. de Biol.*, 1907, p. 566).
- Baulreud.** — Le sérum hépatotoxique et le milieu humoral, (*Thèse de Toulouse*, 1907).
- Turbure.** — Aux urémiques traités par le sérum de veine rénale. (*Spécial. n° 25*).
- De Lignerolles.** — Urémie et sérum de veine rénale. (*Thèse, Lyon*, 1898).
- Teissier.** — L'insuffisance rénale. (*Bull. Méd.*, 6 juil. 1904).
- Lavis.** — Pathogénie de l'urémie, (*Thèse de Lyon*, 1905).
- Teissier Morel, Thévenot.** — Etude du sérum de veine rénale. (*Compte rendu des travaux de la clinique Tessier*, 1908).
- Tessier.** — La sérothérapie des néphrites. (*Acad. de Méd.*, oct. 1908).
- Van Bagaut.** — Sérothérapie rénale dans les néphrites. (*Scalpel et Liège Méd.*, déc. 1908).
- Le sérum de veine rénale. (*Province Médicale*, 19 mai 1909).
- Thévenot.** — Sérothérapie des néphrites. (*Monde Médical*, sept. 1909).
- Van Bagaut.** — Une épidémie de scarlatine. (*Presse Méd.*, 8 août 1909).
- Spelmann et Parisot.** — Sérum de veine rénale. (*Presse Méd.*, 27 oct. 1909).
- Daunay et Lequeux.** — L'albuminurie gravidique. (*Obstétrique*, mars 1910).
- Tria.** — Le sérum de Teissier dans la néphrite expérimentale. (*Réforma Medical* 1916, n° 23).
- Néphrite et sérum de veine rénale. (*Province Méd.*, 1910).
- Thévenot.** — Sérothérapie des néphrites. (*Prov. Méd.*, 10 oct. 1910).
- Van Bagaut.** — Sérothérapie des néphrites. (*Prov. Méd.*, 10 sept. 1910).
- Le sérum de veine rénale. (*Livre jubilaire du prof. Teissier*, 1910).
- Maggio.** — Le sérum de veine rénale. (*Thèse de Santiago*, 1910).
- Rebattu.** — L'épreuve de la phloridzine. (*Thèse de Lyon*, 1910).

- Thévenot.** — Action diurétique du sérum rénal. (*Cong. de Méd.*, Lyon, 1911).
- Rebattu.** — L'épreuve de la phloridzine. (*Cong. de Méd. de Lyon*, 1911).
- Teissier.** — Trois années de sérothérapie de néphrites. (*Monde Méd.*, 1911).
- Bossola Gambetta.** — Sérothérapie des néphrites. (*Thèse de Lyon*, 1911).
- Thévenot.** — Effets diurétiques de la sérothérapie rénale. (*Prov. Méd.*, 24 fév. 1912).
- Teissier et Thévenot.** — La sérothérapie des néphrites. (*Consultat. Méd. franç.* n° 61).
- Chauffard et Laederich.** — Maladies des reins. (*Traité de Méd. Gibers et Thévenot*, Baillière, 1921).
- Cossacque et Parisot.** — L'opothérapie rénale. (*J. des Méd. franç.*, 15 mai 1910).
- Dieulafoy.** — La néphrite en injections sous-cutanées. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 14 oct. 1892).
- Ganin.** — Diurèse par néphrine. (*Lyon Méd.*, 25 nov. 1894).
- Teissier.** — Opothérapie rénale. (*Prov. méd.*, 21 août 1894).
- Teissier et Froenkel.** — Action de la néphrine. (*Arch. de physiol.*, janv. 1898).
- Schleravitsch.** — Opothérapie rénale. (*Méd. moderne*, 18 av. 1895).

LIGATURE DES URETERES

- Camossa et Verléac.** — Les ligatures urétrales chez les chiens. (*Arch. Urol.*, mars 1924).
- Peterson.** — Effets sur le rein de la ligature de l'uretère. (*Urologie and Cutaneous Review*, 9 sept. 1922).
- Walter.** — Obstructions ureterales. (*Th. Urologia and Cutaneous Rev.*, 4 avril 1922).
- Scherck.** — Obstructions urétérales. (*Urologie and Cutaneous Review*, 4 avril 1922), p. 225).
- Sanes.** — Occlusions urétérales. (*J. of Am. Med. Ass.*, 18 fév. 1922, p. 475).
- Paten.** — Technique de l'oblitération de l'uretère. (*Zentral. f. Gyn.*, 1920, p. 393).

- Goldstein.**— Etude sur l'obstruction urétérale. (*J. Urol.* Baltimore, 1925, p. 33).
- Jenkins.**— Ligature des uretères. (*N. Zealand, M. J.*, 1926-27, p. 1-6).
- Levermore.**— Ligature des uretères. (*J. of Urol.* 1926, p. 45).
- Bratrud.**— Ligature des uretères. (*Minnesota Med.*, 1926, p. 380).
- Greene.**— Oblitération de l'uretère. (*J. of Urol.* 1925, p. 48).
- Livermore.**— Oblitération de l'uretère. (*J. Tenn. M. Ass.* Nashville, 1925-26, p. 288).
- Moose.**— Obstruction urétérale. (*Mil. Surgeon*, 1926, p. 179).
- Satany.**— Etudes expérimentales sur l'uretère. (*J. de Physiol. et Pathol. génér.* 1921, p. 410).
- Boulet.**— Etudes sur l'uretère. (*J. de physiol. et pathol. gén.*, 1914-15, p. 958).
- Beresnegowsky.**— L'activité physiologique des ureteres. (*Centralbl. f. Physiol.*, 17 oct. 1908).
- Lucas.**— Physiologie et pharmacologie de l'uretère. (*Am J. of Physiol.*, 1908, p. 245).
- Amos (Mlle B. S.).**— On the effect of ligature of one ureter. (*Journ. of pathol. et bacter.* Edinburgh, 1904-05, X, p. 265-268).
- Angelucci (A.).**— La influenza della legatura degli ureter. sul passaggio della fluoresceina nell'umore acqueo. (*Archivio di ottal.* Palermo, 1909, XVI, p. 555-558).
- Bainbridge (F. A.).**— The effects of ligature of one ureter (*Journ. of pathol. et bacter.* Edinburgh, 1906, XI, p. 421-425).
- Barney (J. D.).**— The effect of ureteral ligation experimental and clinical. (*Transact. of amer. urol. Assoc.*, 1911, Brooklyn, 1912, VI, p. 251-262).
- The effects of ligation of the ureter; an experimental study. (*Trans. of amer. assoc. genito-urin. surg.* New-York, 1913, VII, 201-208).
- Beer (E.).**— Experimental study of the effects of ureteral obstruction on kidney function and structure. (*Amer. Journ. of med. Sc.* Philadelph., 1912, CLXIII, 885-893).
- Caulk (J. R.) et Fisher (R. F.).**— Experimental study of the effect of ureteral ligation with particular reference to its

- occlusion during pelvic operation. A preliminary report. (*Transect. of american genito-urin. Surg.* (New-York), 1915, X, —. 72-81).
- Corbett (J. F.).** — Changes in the kidney resulting from tying the ureter. (*Amer. Journ. of med. Sc.* Philadelphia, CXLIV, p. 568-577).
- Fioru (P.).** — Patologia sperimentale del rene; ligature dell' uretere e susi esiti. (*Clinica chirurg.* Milano, 1904, XII, p. 762-915).
- Ghoreyeb (A. A.).** — A study of the circulation of the kidneys following ligation of one ureter. (*Journ. of experim. medic.* Lancaster, 1914, XX, 191-200).
- De Giacomo (A.).** — Sull'ipertrofia compensatoria e sui fenomeni cellulari nei reni dopo la legatura di un uretere, (*Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol.*, Leipzig, 1911 XXVIII, p. 208-232).
- Hansensann (D.).** — Jeber Veränderungen in den Nieren bei Unterbindung des Ureters. (*Archiv. f. Physiologie*, Leipzig, 1898, p. 147).
- Herman (M. W.).** — W sprawie podwiazywania moczowodow. Ligature des uretères. (*Now. lek* Poznań, 1903, XV, p. 233).
- Heyn-Cohn (W.).** — Experimentelle und mikroskopische studien über die Unterbindung der Ureteren. (*Thèse de Iéna*, 1901, 8^e).
- Ignatowsky (A.).** — Recherches sur les effets de la ligature de l'uretère. (*Journ. de physiol. et de pathol. gén.* Paris, 1906, VIII, p. 1014-1029).
- ones (W. C.).** — Experimental ligation of one ureter with application of results to clinical gynecology. (*American Journ. of obstetrics*, New-York, 1914, LXX, p. 329-410).
- Karaffa-Korbitt (K. V.).** — Fonction de l'uretère dont le calibre est modifié. Recherches expérimentales. (*Vratch. Gazeta*, St-Petersbourg, 1908, XV, 503-546).
- Kawasoye (M.).** — Experimentelle studien zum Kunstlich Ureterverschluss. (*Zeitschr. f. gynakol. Urol.*, Leipzigen 1921-1912, III, p. 172-220).
- Kibbe (M. E.).** — Results of ligation of one ureter. (*Occidental Med. Times*, San Francisco, 1901, XV, p. 46-49).
- Kikhatscheff (A.).** — Experimentelle Untersuchungen ube,

die Folgen der Ureterunterbindung bei Hühnern mit besonderer Berücksichtigung der nachfolgenden Uratablagerungen. (*Beitr. z. pathol. Anat. Iéna*, 1896, XX, p. 102-154).

Lindemann (W.). — Ueber Beränderungen der Vascularisation der niere bei harnleiteranterbindung. (*Centralbl. f. Allem. Pathol.*, Iena, 1895, VI, p. 184-186).

Scott (G. D.). — The changes produced in the kidneys by experimental ligation of the ureter. (*Quarterly Bull. Northwest. Univ. Med. Scholl*, Chicago, 1910, XII, p. 3 et 9).

Sollmann (T.), **Williams (W.)**, **Briggs (C. E.)**. — Experimental atresia of the ureter. (*Journ. of experim. med.* Lancaster, 1907, IX, p. 71-81).

